

HORMONALNE MOLEKULE PROBAVNOG SUSTAVA I REGULACIJA APETITA

Pregledni rad / Review

UDK 613.2:611.3

Sažetak: Regulacija apetita vrlo je kompleksna budući da u njoj sudjeluje veliki broj organa i njihovih hormonalnih molekula. Probavni sustav sa preko 40 hormonalnih molekula predstavlja najveći endokrini organ koji sudjeluje u regulaciji apetita. S obzirom na način djelovanja na apetit probavni hormoni mogu se podijeliti na stimulatorne apetita: grelin (hormon gladi) i obestatin, i supresore apetita: kolekicokinin (CCK), hormon PYY₃₋₃₆, oksintomodulin (OXM), GLP-1 (peptid-1 nalik glukonu) i PP hormon, te probavne hormone koji su indirektno uključeni u njegovu regulaciju: sekretin i gastrin. Poremećaji u lučenju ovih hormona prisutni su kod dijabetičara i pretilih osoba.

Ključne riječi: regulacija apetita, probavni hormoni, supresori apetita, stimulatori apetita.

1. Uvod

Duž cijelog probavnog trakta tj. od želudca do debelog crijeva, u epitelu i vezivnom tkivu nalaze se enteroendokrine stanice. Najveći broj ovih stanica ima endokrinu ulogu i izlučuje svoje hormone u toku nervne, humoralne i kemijske stimulacije. Ovi hormoni djeluju na sekretorne, motorne i apsorpcijske funkcije probavnog trakta. Količina i sastav unijete hrane djeluje na sintezu i lučenje probavnih hormona i na taj način reguliraju gastrointestinalne funkcije i apetit. Prisustvo hrane u probavnom traktu šalje signale u mozak putem nervnih i endokrinih mehanizama i na taj način učestvuje u kratkotrajnoj regulaciji apetita i sitosti.

Cilj rada bio je prikazati hormonalne molekule probavnog sustava i njihovu ulogu u regulaciji apetita. Rad se sastoji iz 3 dijela. U prvom dijelu rada definirani su pojmovi gladi i sitosti i prikazane teorije njihova postanka. U drugom dijelu prikazani su probavni hormoni čija je funkcija stimulacija apetita – grelin i obestatin i hormoni probave koji supresiraju apetit – kolekicokinin, hormon PYY₃₋₃₆, oksintomodulin (OXM) i GLP-1 (peptid-1 nalik glukonu) i PP hormon.. U trećem dijelu ovog rada objašnjenja je funkcija navedenih hormona u regulaciji apetita.

¹ Veleučilište u Šibeniku

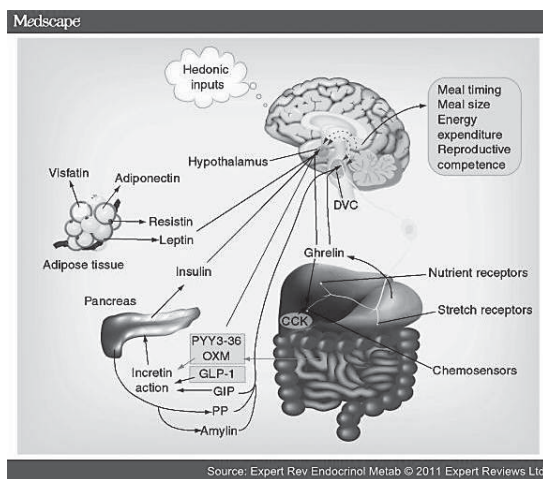
2. Glad, sitost i zasitnost

U stvaranju osjećaja gladi sudjeluju brojni faktori poput senzornih, kognitivnih, fizioloških kao i životni stil, prehrambene navike i dr. Kao što tjelesni biološki sat sugerira vrijeme spavanja, tako i „hranidbeni biološki sat“ podsjeća da je vrijeme za jelo, te je glad definirana i bioritmom i instinktom.

Glad je osjećaj koji potiče unos hrane, dok je sitost osjećaj kojim završava unos hrane.² Zasitnost ili osjećaj punoće odgađa želju i unos hrane. Glad je fiziološka potreba za hranom, a tek je psihološka potreba za hranom i u vezi je sa ugodnim osjećajem vezanim za hranu i smatra se da je refleksija iskustva. Ako smo gladni glad možemo je utažiti bilo kojom hranom, dok je uz pojavu teka vezana želja za točno određenom hranom.

Nekad davno mislilo se da je želudac glavni organ koji regulira glad, sitost i tek. U 50-tim godinama 20. stoljeća praćen je unos hrane vezano uz hipotalamus, jer je utvrđeno da stimuliranje jednog dijela hipotalamusa izaziva proždrljivost (halapljivost), a da drugi njego dio odbija hranu, te je zaključeno da poremećaji u hipotalamusu izazivaju pretilost. Danas se zna da je mozak samo jedan od organa koji imaju utjecaj na unos hrane. Dakle, regulaciju unosa hrane reguliraju: mozak i njegovi neurotransmiteri, želudac i crijeva i njihovi peptidi, jetra i njen metabolizam, masno tkivo i proteini koje izlučuje, te endokrini hormoni.

Slika 1. Mehanizam reguliranja apetita



Izvor: <http://img.medscape.com/article/746/807/746807-fig1.jpg>

Mehanizmi gladi i sitosti su vrlo složeni te postoji više teorija koje ih objašnjavaju. Glukostatska teorija polazi od hipoteze da smanjenje koncentracije glukoze u krvi izaziva glad i objašnjava započinjanje i završavanje obroka. Aminostatska teorija polazi od hipoteze da glad uzrokuje aminokiseline, dok lipostatska teorija da glad uzrokuje smanjenje koncentracije ketokiseline ili nekih masnih kiselina i objašnjava dugotrajnu regulaciju uzimanja hrane.

² Colic Barić I: *Znanost o prehrani II*, Interna skripta – handouti, Prehrambeno – biotehnološki fakultet Zagreb, 2009.

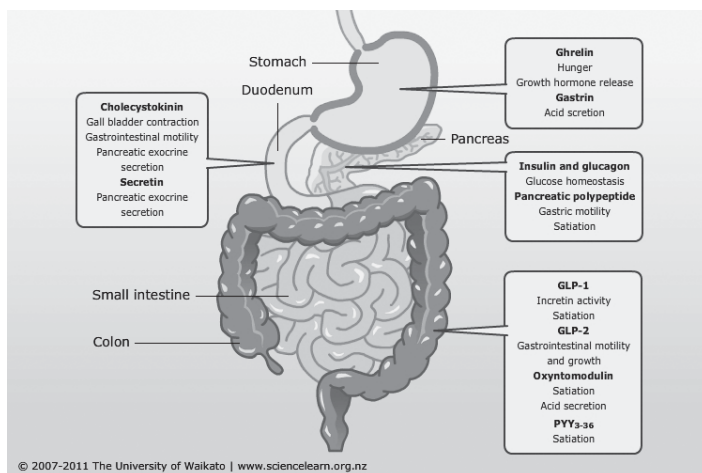
Sva tri faktora utječu na osjećaj gladi i na opći status organizma. Postoji i teorija pozitivnih poticaja – anticipacija ugođe koju hrana izaziva. Pregastrički faktor je bitan za ovu teoriju – izgled i tekstura hrane, okus i miris; naučene i stečene preferencije i averzije povezane sa prehrambenim navikama i običajima, te psihološko-sociološki faktori povezani s poremećajima u prehrani kao što su anoreksija i bulimija.

3. Hormonalne molekule probavnog sustava

Prva saznanja o endokrinnoj funkciji probavnog sustava potiču sa početka prošlog stoljeća. 1902. godine Baliss i Starling su otkrili sekretin, 1905. godine Edkins je otkrio gastrin, a 1928. godine Ivy i Oldberg kolecistokinin. U posljednjih 30 godina otkriveno je više od 40 peptida u probavnom sustavu, u različitim tipovima stanica i one su svrstane u difuzni neuroendokrini sustav (DNS). S obzirom da je više od 40 peptida identificirano u probavnom traktu on predstavlja najveći endokrini organ našeg organizma.

Mnoga znanstvena istraživanja baziraju se na određivanju energetskeg balansa kroz peptide gastrointestinalnog trakta³. Postoji velik broj hormonalnih molekula koje sintetizira probavni sustav i pankreas koji direktno utječu na osjećaj glad i sitosti⁴. Probavni hormoni koji su uključeni u regulaciju unosa hrane su: kolecistokinin (CCK), grelin, pankreasni polipeptid (PP), peptid YY, GLP-1 i GLP-2, gastrični inhibični peptid (GIP), CRF, oksintomodulin. S obzirom na utjecaj na mehanizam reguliranja apetita mogu se podijeliti na stimulatore i supresore apetita.

Slika 2. Hormonalne molekule probavnog trakta



Izvor: <http://www.sciencelearn.org.nz/Contexts/Digestion-Chemistry/Sci-Media/Images/Gut-hormones>

³ Mendieta-Zero H, Miguel L. Carlos D: *Gastrointestinal peptides controlling body weight homeostasis*, Science Direkt General and Comparative Endocrinology 155 Elsevier 2008;481-495.

⁴ Huda MSB, Wilding JPH and Pinkney: *Gut peptides and the regulation of appetite*, Obesity reviews 7, 2006; 163-182.

3.1. Stimulatori apetita

U stimulatore apetita spadaju: grelin koji se još naziva i hormon gladi i obestantin.

3.2.1. Grelin

Grelin (hormon gladi) sastoji se od 28 aminokiselina⁵. Otkriven je nedavno i ima važnu ulogu u reguliranju apetita. Izlučuju ga endokrine žlijezde želuca posebno pri osjećaju gladi. Djeluje na centre za glad u hipotalamusu, njegovo djelovanje je antagonističko leptinu i PYY₃₋₃₆⁶. Razina grelina u krvotoku raste nekoliko sati prije svakog obroka, a svoj maksimum dosegne neposredno prije uzimanja obroka. Nakon konzumacije hrane nivo grelina pada. Za razliku od leptina koji djeluje kao dugoročan modulator apetita, grelin djeluje kratkoročno utječući na svakodnevni osjećaj gladi prije obroka. Kliničke studije su pokazale da je nivo grelina kod gojaznih osoba snižen, a povišen kod osoba anoreksičara, te se smatra budućim lijekom protiv gojaznosti.

3.2.2. Obestantin

Obestantin je peptidni hormon koji ima sličnu funkciju kao grelin tj. stimulira apetit. Sintetizira se istim genskim mehanizmom kao grelin što znači da jedan gen kodira grelin drugi obestatin⁷. Obestatin je otkriven 2005. godine.

3.3. Supresori apetita

Hormoni probavnog trakta koji suzbijaju apetit su: kolekistokinin (CCK), hormon PYY₃₋₃₆⁶, oksintomodulin (OXM), GLP-1 (peptid-1 nalik glukonu) i PP hormon.

3.2.1. Kolekistokinin (CCK)

Kolekistokinin (CCK) je smjesa peptida. U cirkulaciji se javlja u dvije forme CCK-58 i CCK-33, a najaktivniji je oktapeptid CCK-8. Izlučuju ga stanice u epitelu tankog crijeva, posebno u duodenumu i jejunumu. CCK se oslobađa kada u duodenum dođe himus bogat masnim kiselinama, peptidima i aromatičnim aminokiselinama. I prisustvo glukoze u duodenumu izaziva sekreciju CCK. Djeluje na žučni mjehur stimuliranjem njegove kontrakcije i na pancreas izlučivanjem digestivnih enzima. CCK djeluje i na vagusni živac koji vodi do dijela mozga *medulla oblongata* koja stimulira centar za sitost. U suprimiranju osjećaja gladi igra ulogu i usporeno pražnjenje želuca koje CCK izaziva⁸.

⁵ Huda MSB, Wilding JPH and Pinkney: *Gut peptides and the regulation of appetite*, Obesity reviews 7, 2006; 163-182.

⁶ Monti NV, Carlson JJ, Hunt SC, Adams TD: *Relationship of Ghrelin and Leptin hormones with body mass index and waist circumference in a random sample of adults*, J Am Dietetic Association 2006;6:106.

⁷ Zhang JV, Ren PG, Kretchmer-Avsian O, Luo CW, Rauch R, Klein C, Hsueh AJW: *Obestatin a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake*, Science 2005; 310:996-999.

⁸ Wynne K, Stanley S, McGowan B, Bloom S: *Appetite control*, J Endocrinol 2005;184:291-318.

3.2.2. *Hormon PYY*₃₋₃₆

Hormon PYY₃₋₃₆ otkriven je 2002. godine, sastoji se od 34 aminokiseline i homologan je sa NPY (neuropeptid Y)⁹. Luče ga stanice probavnog sustava i supresira apetit. Koncentracija hormona PYY₃₋₃₆ raste nakon unosa obroka i proporcionalna je kalorijskoj vrijednosti unesene hrane. Porast koncentracije hormona PYY₃₋₃₆ šalje informaciju mozgu da organizam više nije gladan. Količina izlučenog peptida povećava se s energetsom vrijednosti unesene hrane posebno ako je bogata proteinima. Djeluje na hipotalamusne centre za sitost, pancreas i stimulira izlučivanje probavnih enzima i žučni mjehur na lučenje žuči. Supresija apetita djelovanjem PYY₃₋₃₆ hormonom odvija se sporije nego kolecistokininom, a brže nego leptinom¹⁰

3.2.3. *Oksintomodulin (OXM)*

Oksintomodulin smanjuje apetit i šalje signal mozgu kada je u organizam uneseno dovoljno hrane. Oslobađa se u tankom crijevu za vrijeme konzumiranja hrane.

3.2.4. *GLP-1 (peptid-1 nalik glukonu)*

GLP-1 (antihyperglikemiski hormon) luče L stanice ileuma i kolona (zajedno sa PYY i OXM). Sekrecija ovisi o nutrijentima prisutnim u tankom crijevu (ugljikohidrati, proteini i masti). Supresor je apetita i veoma je važan u regulaciji apetita i energetske homeostazi te je zbog toga vrlo zanimljiv i značajan za buduće liječenje dijabetesa tipa 2 i pretilosti.

3.2.5. *PP hormon*

Pankreasni polipeptid izlučuju PP stanice u endokrinom pankreasu¹¹. Sastoji se od 36 aminokiselina. Sekreciju PP hormona smanjuje somatostatin i intravenozna glukoza, a povećana je nakon proteinskog obroka, posta, vježbanja i akutne hipoglikemije. Funkcija pankreasnog polipeptida je regulacija endokrinog i egzokrinog lučenja pankreasa, a utječe i na nivo glikogena u jetri i sekreciju probavnog trakta.

3.3. *Probavni hormoni indirektno uključeni u regulaciju apetita*

3.3.1. *Sekretin*

Sekretin je polipeptid koji se sastoji od 27 aminokiselina, a izlučuju ga stanice dvanaesnika kad su izložene kiselom pH želudca tokom prelaska hrane u dvanaesnik (pH = 4 – 4.5). Stimulira ga egzokrini dio pankreasa na sekreciju bikarbonata koji neutralizira pH himusa. Na ovaj način uspostavlja poželjan pH za djelovanje enzima probave i sprječava žgaravicu.

⁹ Peptidni neurotransmiter, luči ga hipotalamus, stimulator apetita

¹⁰ Batterham RL, Bloom SR: *The gut hormone peptide YY regulates appetite*, Ann NY Acad Sci 2003;994:162-8.

¹¹ Small CJ, Bloom SR: *Gut hormones as peripheral anti obesity targets*. Curr Drug Targets CNS Neurol Disord 2004;3:379-88

3.3.2. Gastrin

Gastrin sintetiziraju i izlučuju G stanice koje se u nalaze u piloričnim žlijezdama želuca i u sluzokoži duodenuma. Sintetizira se kao proenzim i egzistira u dvije aktive forme: G-34 (veliki gastrin) i G-17 (mali gastrin). Gastrin se oslobađa u krvotok kada se unese u želudac obrok bogat peptidima, a posebno aromatičnim aminokiselinama. Vagusna stimulacija do- vodi također do oslobađanja gastrina, dok visoki aciditet želuca inhibira njegovo lučenje ($\text{pH} < 3$). Gastrin je glavni hormonalni regulator lučenja želučane kiseline.

4. Regulacija apetita putem probavnih hormona

Probavni hormoni imaju više fizioloških uloga uključujući specifične signale prema mo- zgu u cilju regulacije apetita. Hipotalamus je glavni centar za apetit koji prima i integrira in- formacije od perifernog sistema preko hormona i peptida. Regulacija apetita se postiže po- moću signala za apetit koji se proizvode periferno i centralno. Periferni signali apetita uklju- čuju grelin koji se sintetizira u želudcu¹², leptin¹³ koji se sintetizira u adipoznom tkivu i peptid YY (PYY) koji se sintetizira u tankom crijevu. Grelina stimulira apetit, dok su PYY₃₋₃₆ i leptin nje- gov supresori. Cirkulacijom se transportiraju do hipotalamusa. Poremećaji u lučenju probav- nih hormona prisutni su kod dijabetesa i gojaznosti.

Tablica 1. Promjene u koncentraciji probavnih hormona kod pretilih osoba (natašte)

PROBAVNI PEPTIDI	PROMJENE KOD PRETILOSTI
grelina	↓
CCK	↑
PP	↓
PYY	↓
OXM	nepoznato
GLP-1	↓

Prema: Huda MSB et al: Gut peptides and regulation of appetite, Obesity reviews, 2006; 7; 163-182.

5. Zaključak

Regulacija apetita vrlo je složen proces koji uključuje interakciju mozga i njegovih neuro- transmitera, želuca, crijeva i njihovih peptida, jetre i njenog metabolizma, masnog tkiva i proteina koje izlučuje, te endokrinih hormona. Hormoni probavnog trakta imaju posebnu fiziološku ulogu u osjećaju postprandijalne sitosti. Sa aspekta kontrole i liječenja dijabetesa tipa 2 i pretilosti vrlo važni su prirodni hormonalni supresori apetita: kolekistokinin (CCK),

¹² Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T et al: *Ghrelin a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans*. Endo- crinol 2005;141:4255-61

¹³ Leptin (hormon sitosti) ima važnu ulogu u reguliranju tjelesne mase, metabolizmu i reprodukciji, proizvode ga masne stanice adipoznog tkiva

hormon PYY_{3-36'}, oksintomodulin (OXM), GLP-1 (peptid-1 nalik glukonu) i PP hormon, u koje se polažu velike nade u budućnosti.

LITERATURA

1. Batterham RL, Bloom SR: *The gut hormone peptide YY regulates appetite*: Ann N Y Acad Sci 2003;994:162-8
2. Colic Barić I: *Znanost o prehrani II*, Interna skripta – handouti, Prehrambeno-biotehnološki fakultet, Zagreb, 2009.
3. Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T et al: *Ghrelin a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans*. Endocrinol 2005;141:4255-61
4. Guyton AC, Hall JE: *Medicinska fiziologija* Udžbenik, 11. izdanje, Medicinska naklada Zagreb, 2006.
5. Huda MSB, Wilding JPH and Pinkney: *Gut peptides and the regulation of appetite*, Obesity reviews 7, 2006; 163-182
6. Mahan LK, Escott-Stump S: *Krause's Food and Nutrition Therapy*, 12e, SAUNDERS Elsevier 2008.
7. Mendieta-Zero H, Miguel L. Carlos D: *Gastrointestinal peptides controlling body weight homeostasis*, Science Direkt General and Comparative Endocrinology 155 Elsevier 2008;481-495
8. Monti NV, Carlson JJ, Hunt SC, Adams TD: *Relationship of Ghrelin and Leptin hormones with body mass index and waist circumference in a random sample of adults*, J Am Dietetic Association 2006;6:106
9. Small CJ, Bloom SR: *Gut hormones as peripheral anti obesity targets*. Curr Drug Targets CNS Neurol Disord 2004;3:379-88
10. Strayer L: *Biokemija*, Školska knjiga, Zagreb, 1991.
11. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG et al: *Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans*. J Clin Endocrinol Metab 2011; 86:5592
12. Wynne K, Stanley S, McGowan B, Bloom S: *Appetite control* J Endocrinol 2005;184:291-318
13. Zhang JV, Ren PG, Kretchmer-Avsian O, Luo CW, Rauch R, Klein C, Hsueh AJW: *Obestatin a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake*, Science 2005; 310:996-999

Summary

GUT HORMONE AND APETITE REGULATION

Regulation of appetite is very complex since it involves a large number of organs and their hormonal molecules. Digestive system with more than 40 hormonal molecules is the largest endocrine organ that is involved in appetite regulation. Considering the mode of action on appetite digestive hormones can be divided into appetite stimulators: ghrelin (hunger hormone) and obestatin, and appetite suppressors: cholecystikinin (CCK), hormone PYY₃₋₃₆, oxyntomodulin (OXM), GLP-1 (Glucagon-Like

Peptide 1) and PP hormone and digestive hormones which are indirectly involved in appetite regulation: secretin and gastrin. Disorders in the secretion of these hormones are present in diabetics and obese people.

Keywords: *appetite regulation, gut hormones, appetite stimulators, appetite suppressors.*